



Centre de référence des  
maladies vasculaires rares

[www.maladies-vasculaires-rares.fr](http://www.maladies-vasculaires-rares.fr)



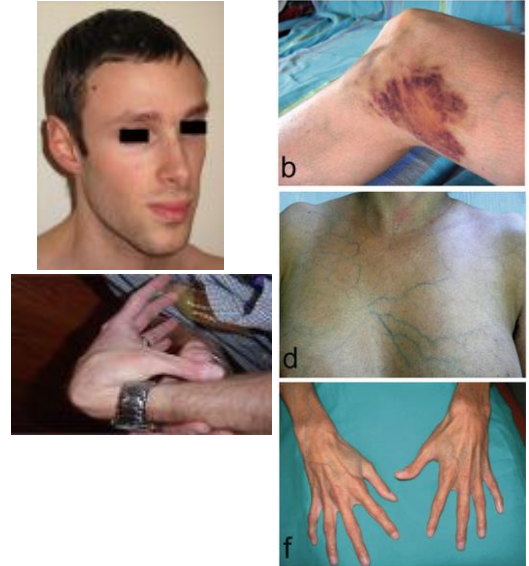
Identification des facteurs modificateurs de la  
sévérité du phénotype des patients atteints de SED  
vasculaire

Anne Legrand  
Journée FAVA-Multi – 30 juin 2017

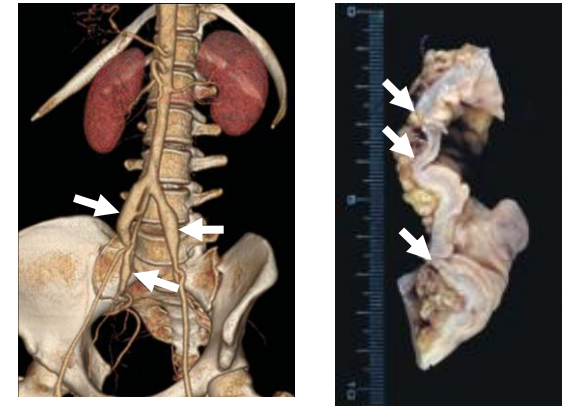
# Le syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire SEDv (Centre de Référence HEGP, base de données RaDiCO SEDVASC)

## ▶ Maladie AD

- ▶ Rare (1/150000)
- ▶ Gène *COL3A1*
  - ▶ Expression
    - Vaisseaux, peau, utérus et colon
- ▶ Signes mineurs
- ▶ Signes majeurs et complications
  - ▶ Anévrismes/dissections artériels
  - ▶ Rupture colon sigmoïde
  - ▶ Age médian de survenue
    - 1<sup>e</sup> complication
    - majeure **29 ans**
    - artérielle **34 ans**
    - digestive **23 ans**



Dreera *et al.*, 2011





# Variabilité phénotypique chez l'homme

## Corrélation Génotype-phénotype

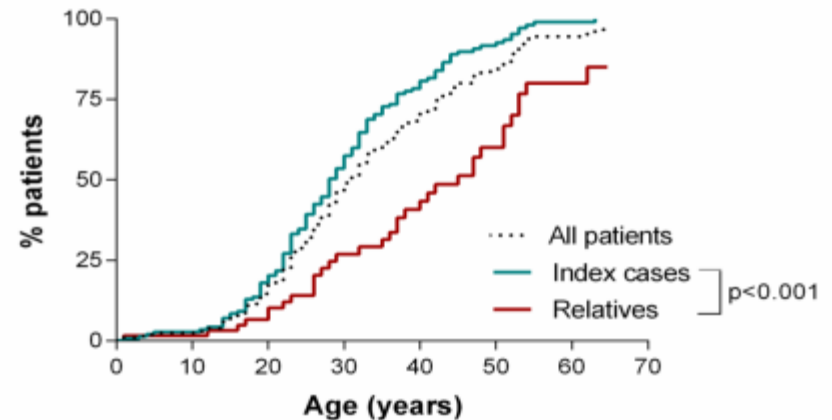
- ➔ Effet dominant négatif
- ➔ Phénotype plus sévère
  - Glycine, épissage, insertions/délétions

- ➔ Haplo-insuffisance
- ➔ Phénotype atténué
  - Non sens, frameshift, larges délétions

*Pepin et al., Genet Med, 2014, Frank et al., Eur J Hum Gen, 2015*

## Variabilité intra- et interfamiliale

- ▶ Age médian à la 1<sup>e</sup> complication majeure
  - ▶ 23-47 ans
  - ▶ Variabilité intrafamiliale



Age d'apparition de la première complication majeure (n=215)  
Frank et al., 2015

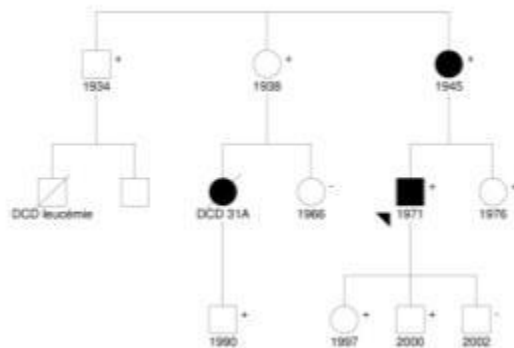
# Variabilité phénotypique chez l'homme-Cohorte HEGP

## 1. Selon la mutation

	Total	Mutation Glycine	Epissage dans la triple hélice	Haplo-insuffisance
<i>n</i>	165	104	42	15
Index/apparenté	105/60	61/43	35/7	5/10
Homme/femme	68/97	42/62	18/24	6/9
<i>Fragilité ou rupture artérielle/intestinale/utérine</i>	109 (66.1%)	71 (68.3%)	28 (66.7%)	7 (40%)
<i>Arterielle</i>	88 (53.3%)	57 (54.8%)	21 (50%)	8 (40%)
<b>Intestinale</b>	<b>33 (20.0%)</b>	<b>24 (23.1%)</b>	<b>8 (19%)</b>	<b>0</b>
<i>Utérine (femmes uniquement)</i>	6 (3.6%)	5 (8.1%)	1 (4.2%)	0
<i>Hématomes extensifs</i>	94 (57.0%)	57 (54.8%)	32 (76.2%)	1 (6.7%)
<i>Dysmorphie faciale</i>	102 (61.8%)	61 (58.7%)	31 (73.8%)	8 (53.3%)
<b>Acrogérie</b>	<b>68 (41.2%)</b>	<b>43 (41.3%)</b>	<b>22 (52.4%)</b>	<b>2 (13.3%)</b>
<i>Hypermobilité des petites articulations</i>	64 (38.8%)	38 (36.5%)	21 (50%)	3 (20%)
<i>Fistule carotido-caverneuse ou artério-veineuse</i>	7 (4.2%)	3 (2.9%)	3 (7.1%)	1 (6.7%)
<i>Pneumothorax/hemopneumothorax</i>	18 (10.9%)	14 (13.5%)	4 (9.5%)	0

## 2. Avec la même mutation

- Mutation Glycine : 23% → perforation digestive
- **1 seul dimorphisme sexuel** : fistules carotido-caverneuses
- **Familial**

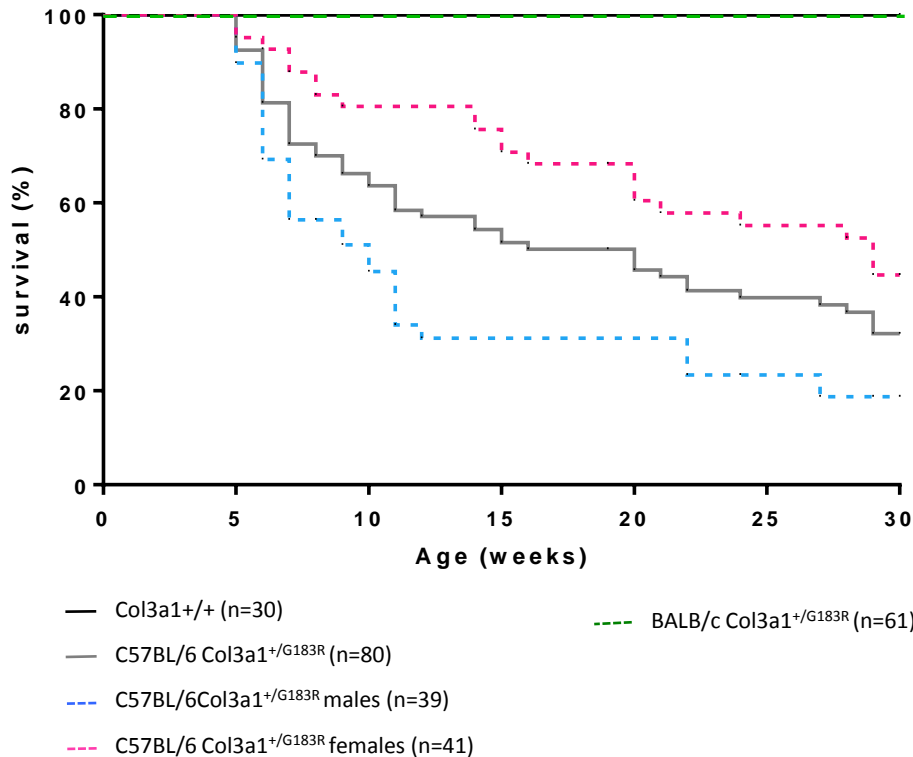


P. HENNETON (THESE MEDECINE 2017)



# Variabilité phénotypique chez la souris

- ▶ Modèle murin *knock-in*  $col3a1^{+/G183R}$ 
  - ▶ Phénotype proche des patients SEDv
    - ▶ Rupture aortique spontanée



# Plan : approche multiple

---

Identification de gènes modificateurs  
chez l'homme



Etude d'association  
dans la cohorte de  
patients SEDv



Identification de gènes et facteurs  
modificateurs chez la souris



Influence du fond  
génétique  
C57BL/6 vs BALB/c



Influence du contexte  
hormonal



# 1. Identification de gènes modificateurs dans le SEDv

---

Approche humaine

**Etude d'association génome entier**

Génotypage de 255 patients

Mutations Glycine (n=184) ou d'épissage (n=71)

Puce Infinium® OmniExpressExome (Illumina)  
>700 000 SNPs et 240 000 SNVs rares

1. Gènes candidats (MEC)
2. Sans a priori

Statistiques

Variant rares: approche centrée par gène

Variants fréquents individuellement

Modèle mixte

**CNG** CENTRE NATIONAL DE GENOTYPAGE





# 2. Identification de facteurs modificateurs chez la souris

## 2.1. Etude du fond génétique des lignées de souris $col3a1^{+/G183R}$



Mutées

Transcriptome

Témoins

Puces Clariom™ S Assay mouse (Affymetrix)

Analyse de variance

1. Effet du génotype
2. Effet du fond génétique
3. Effet de l'interaction génotype - fond génétique

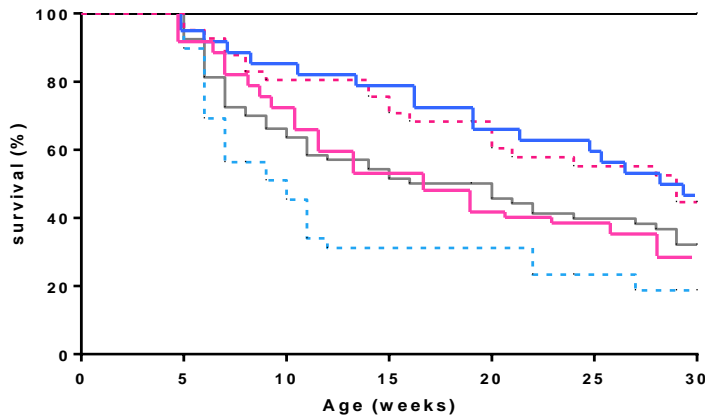
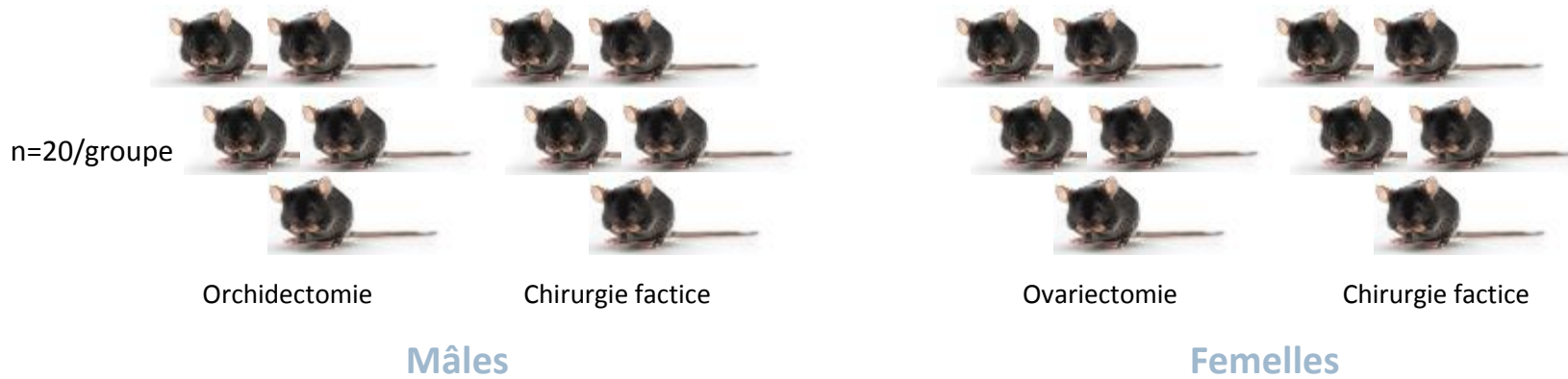
Interprétation des données

Validation par qPCR



# 2. Identification de facteurs modificateurs chez la souris

## 2.2. Etude du contexte hormonal - souris C56BL/6 col3a1<sup>+G183R</sup>



Hypothèse

Aorte  
Analyse histologique  
Expression gènes de collagènes et de la MEC

# Conclusion-Perspectives

---



Etude d'association  
dans la cohorte de  
patients SEDv



Influence du fond  
génétique  
C57BL/6 vs BALB/c



Influence du contexte  
hormonal



**Caractérisation des causes de la variabilité phénotypique  
dans le SEDv chez l'homme et la souris**

**Amélioration et personnalisation de la prise en charge des  
patients atteints de SEDv**

